ASPECTE CLINICE ŞI IMAGISTICE ÎNTR-UN CAZ DE BOALĂ BEHÇET

Cristina Tiu, Florina Antochi, O. Băjenaru
Spitalul Universitar de Urgenţă Bucureşti, Clinica de Neurolgie, UMF „Carol Davila“

PREZENTAREA CAZULUI

AV sex M., 30 ani, fumător.

Antecedente heredocolaterale: tatăl decedat cu AVC la 53 de ani.

Antecedente personale patologice:

- eritem nodos în 2003;
- două episoade de neuroretinită în 2003, 2004 remise sub corticoterapie;
- două episoade de artrită aseptică la nivelul articulaţiilor mari (gleznă, genunchi), în 2003, 2004
- hipertensiune arterială – două episoade de T.A.s. = 280 mmHg

Motivele internării: pacientul vine prin transfer în 12.11.2004 din secţia de neurologie Piatra Neamţ pentru deficit motor al membrelor drepte cu agravare progresivă (debut în 05.11.2004) sub tratament antiagregant plachetar şi diplopie la privirea frontală.

La internare pacientul prezenta hemipareză dreaptă ataxică egal distribuită, pareză facială centrală dreaptă, pareză de nerv oculomotor comun stâng (ptoză palpebrală, strabism divergent, limitarea mişcărilor globului ocular pe verticală, anizocorie cu pupila ochiului drept mai mare decât cea a ochiului stâng), paralizie de muşchi drept intern la nivelul ochiului stâng, fără alte modificări patologice.

CT cerebral efectuat în 12.11.2004 evidenţiază hipodensitate localizată capsulo-talamic stâng şi la nivelul pedunculului mezencefalic stâng fără efect de masă (figura 1) interpretată iniţial de radiolog ca accident vascular cerebral ischemic.

Aspectul imagistic nu respecta cu stricteţe un teritoriu arterial şi, de asemenea, nu corespundea cu aspectul caracteristic unei ischemii cerebrale la 7 zile de la debut.

Pentru detalii suplimentare s-a efectuat IRM cerebral (figura 2) care evidenţiază plaje de hipersemnal T2 şi FLAIR ce interesează pedunculul cerebral stâng, se extinde capsular, talamic şi la nivelul hipocampului de partea stângă; leziunea este în hiposemnal T1 cu priză nesemnificativă a substanţei de contrast.

Puncţia lombară:

- lichid limpede, incolor;

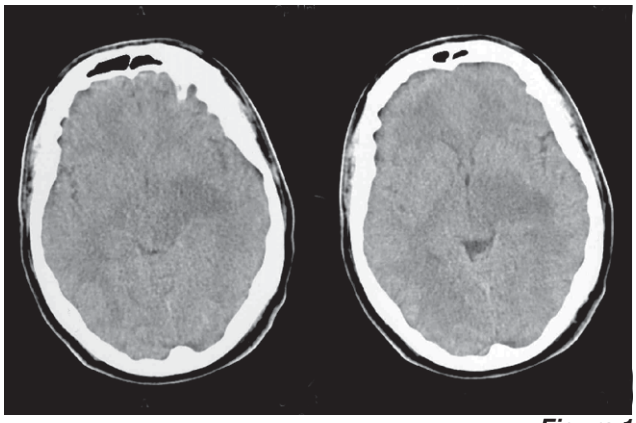

Figura 1
CT cerebral efectuat la 7 zile de la debut evidenţiază o hipodensitate capsulo-talamică şi mezencefalică stângă, fără efect de masă

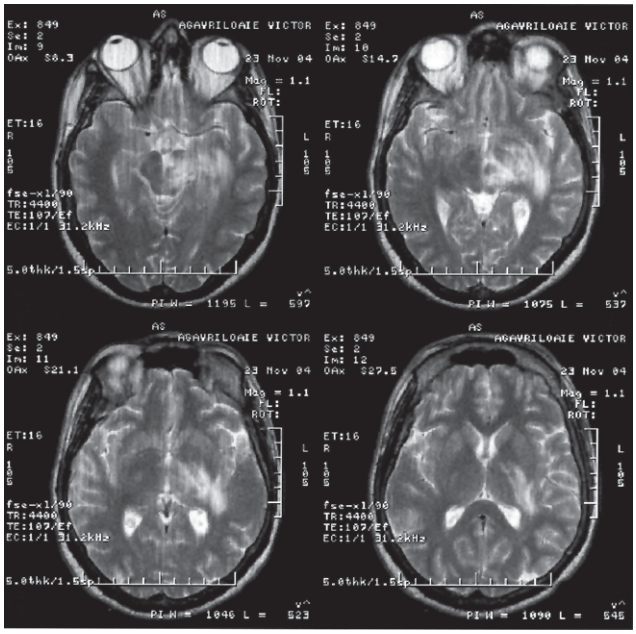

Figura 2
Aspectul IRM cerebral, cu zone de hipersemnal T2 talamic şi mezencefalic stâng

- reacţie Pandy ++;
- albumină = 0,38 g/l;
- hematii = 4/mmc;
- elemente nucleate = 101/mmc (frecvente limfocite mici);
- glicorahie = 56 mg/dl (glicemie = 102 mg/dl);

- VDRL negativ;
- index IgG/albumină = 0,63, dar cu producţie crescută de IgG în LCR – 15,3 mg/dl (VN = 0,48-5,86);
- benzi oligoclonale absente;

Examenul fundului de ochi: papile cu contur net; papila ochiului stâng decolorată nazal (sechele de neuroretinită).

Examen Doppler al vaselor cervico-cerebrale în limite normale.

Ne aflăm în faţa unui caz de deficit motor instalat în progresie, la un pacient tânăr, cu factori de risc cardiovasculari prezenţi (fumător, hipertensiv) şi antecedente heredo-colaterale de boală vasculară cerebrală, având în antecedente două episoade de neuroretinită, dar şi episoade de artrită şi de eritem nodos.

Ipoteza diagnostică a unui accident vascular cerebral ischemic am considerat-o dubitabilă datorită instalării progresive a deficitelor neurologice, sub tratament antiagregant, datorită aspectului imagistic şi al lichidului cefalo-rahidian.

Am luat în discuţie următoarele eventualităţi:

- o masă tumorală cerebrală, dar localizarea şi extinderea leziunilor ar fi trebuit să fie simptomatice cu mai mult timp înaintea internării; de asemenea leziunile nu prezentau efect de masă;
- limfomul intracerebral – poate să corespunde ca localizare, dar imunofenotiparea LCR nu a oferit argumente diagnostice; în ideea evoluţiei unui limfom la un pacient imunodeprimat s-a efectuat test HIV care a fost negativ;
- sarcoidoza cerebrală – dozarea enzimei de conversie a angiotensinei a fost normală, nu existau leziuni pulmonare sugestive, prezentarea clinică nu era caracteristică;
- scleroza multiplă – pacientul nu avea documente medicale pentru episoadele de acuitate vizuală scăzută pe care le relata ca şi neuroretinită, acestea putând fi interpretate ca episoade de nevrită optică remise sub corticoterapie; totuşi aspectul imagistic nu avea dispoziţie caracteristică, iar leziunea, evident activă clinic nu avea decât priză slabă a substanţei de contrast.

Ţinând cont de celelalte manifestări sistemice am continuat investigaţiile pe linia unei vasculite sistemice cu determinări cerebrale, dar toate rezultatele (imunogramă, complement seric, factor antinuclear, celule lupice, anticorpi antiADN dublu catenar, anticorpi antifosfolipidici, anticorpi anti beta2 glicoproteină I) au fost în limite normale.

Reluând anamneza, pacientul relatează episoade frecvente de afte bucale, fapt care a elucidat diagnosticul, ordonând toată simptomatologia pe făgaşul bolii Behçet, artrita articulaţiilor mari şi eritemul nodos întâlnindu-se frecvent în tabloul clinic al acestei afecţiuni. Reluarea examenului oftalmologic a considerat compatibile modificările descrise cu aspectul din boala Behçet.

Iniţial evoluţia clinică a fost cu agravarea deficitului motor, deficitul motor ajungând de intensitate plegică.

Pacientul a primit corticoterapie, 500 mg/zi, 7 zile, cu scădere progresivă a dozelor, dar cu menţinerea aproximativ trei luni a corticoterapiei. Examenul IRM efectuat la trei săptămâni de la începerea corticoterapiei a arătat reducerea semnificativă a dimensiunilor zonei de hipersemnal (figura 3), corespunzător şi cu evoluţia clinică favorabilă, cu remisiunea completă a hemiparezei drepte şi ameliorare aproape completă a deficitului de oculomotricitate. Repetarea puncţiei lombare a evidenţiat normalizarea aspectului LCR.

În ultima lună de corticoterapie s-a asociat Azathioprină, 50 mg/zi, menţinută ulterior pe termen lung. La 6 luni de la debut pacientul era complet restabilit, îşi reluase activitatea şi până în momentul actual, la un an de la debut, nu a prezentat recidive.

Descrisă iniţial în 1937, de către Hulusi Behçet ca o boală pur dermatologică, ce cuprindea triada: ulceraţii bucale, ulceraţii genitale şi uveită, boala Behçet este considerată astăzi o vasculită sistemică, ce afectează tegumentele şi mucoasele, articulaţiile, plămânii, tubul digestiv, sistemul cardiovascular şi sistemul nervos central.

Există cel puţin 5 seturi de criterii diagnostice, dar cele mai utilizate sunt cele formulate în 1990 de International Study Group (1), conform cărora diagnosticul de certitudine necesită episoade recurente de ulceraţii bucale plus două din următoarele: ulceraţii genitale recurente, leziuni cutanate (între care şi eritemul nodos), leziuni oculare (uveită, neuroretinită), test cutanat pozitiv*.

Etiologia bolii rămâne însă înconjurată de mister, lăsând loc speculaţiilor fiziopatologice, care combină, funcţie de inspiraţia diferiţilor autori, factori virali,

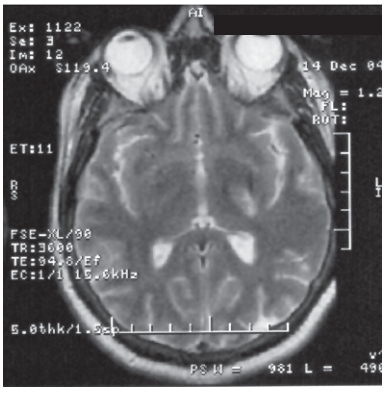

Figura 3
Aspect IRM cerebral cu reducerea semnificativă a leziunii în hipersemnal T2 la nivel talamic stâng, după trei săptămâni de corticoterapie

* test cutanat (test de patergie): se înţeapă tegumentul cu un ac steril şi se „citeşte" testul după 24-48 de ore; testul pozitiv este marcat de apariţia unei mici leziuni nodulare

imunologici, genetici, bacterieni sau hematologici. Ca pentru toate bolile cu un mecanism imunitar opinia acceptată în acest moment este aceea a unei boli autoimune declanşată de agenţi virali sau microbieni, la indivizi cu predispoziţie genetică pentru a face boala (2). Între agenţii virali au fost implicaţi virusul herpetic, sau mai nou virusul hepatic C sau G (3), iar dintre bacterii, infecţia streptococică a suscitat atenţia cercetătorilor.

Afectarea sistemului nervos poartă denumirea de neuroBehçet şi apare la 2,2% până la 49% dintre pacienţii diagnosticaţi cu boala Behçet, fiind rareori o modalitate de debut. Manifestările neurologice apar mai frecvent la bărbaţi, iar vârsta de debut se situează între 26,7+/-8,0 şi 32,0+/-8,7 ani (4).

Indiferent care ar fi factorul trigger, fenomenul cheie care determină cortegiul de manifestări clinice îl reprezintă inflamaţia peretelui vascular venos, care poate afecta atât venele mici, cât şi pe cele mari, cu tromboză consecutivă a sinusurilor venoase. Inflamaţia venelor mici determină manifestări uni sau multifocale la nivelul sistemului nervos central, denumite de către unii autori (5) neuroBehçet (NB) intra-axial, iar tromboza sinusurilor venoase cerebrale este considerată ca o formă de vasculoBehçet (6), sau NB extra-axial. Oricare ar fi încadrarea, din punct de vedere practic trebuie să reţinem existenţa ambelor tipuri de manifestări şi, mai ales în cazul unei tromboze venoase izolate, să aprofundăm anamneza pentru a depista eventuale evenimente clinice anterioare care să contureze diagnosticul de boală Behçet. Raportul între cele două forme de boală este de aproximativ 3:1 pentru NB intra-axial.

Cel mai frecvent simptom, atât la debut cât şi în evoluţie este cefaleea, care poate avea un caracter cronic, dar şi un aspect de cefalee intensă, brusc instalată.

Într-o serie de 164 de pacienţi, Siva (5) a constatat următoarele manifestări neurologice: cefalee (61,6%), deficite de tip neuron motor central (53,7%), afectare de trunchi cerebral şi cerebeloasă (49%) şi tulburări cognitive şi comportamentale (16%). Au fost comunicate o serie de alte manifestări neurologice, care se întâlnesc însă mult mai rar, cum ar fi nevrita optică izolată, tulburări psihiatrice izolate (0,6% din cazuri) denumite neuropsiho-Behçet (7), meningita aseptică, sindroame extrapiramidale (de exemplu coreea) (8) sau excepţional neuropatii periferice, sau crize epileptice (9).

O altă serie de 96 de pacienţi iranieni (10) a prezentat cefalee în 83,3% din cazuri, şi oftalmoplegie, ataxie cerebeloasă şi hemiplegie în 50% din cazuri.

Pacientul nostru se încadrează în criteriile de diagnostic ale ISG, prezentând episoadele recurente de ulceraţii bucale, eritemul nodos şi leziunile oculare, precum şi alte manifestări clinice sistemice cum ar fi episoadele de artrită. Vârsta şi sexul corespund datelor din literatură care descriu predominanţa semnelor neurologice la bărbaţi; cefaleea a fost absentă, dar deficitul motor de tip hemipareză ataxică, ca şi tulburarea de oculomotricitate sunt citate frecvent între semnele clinice de NB intra-axial; meningita aseptică evidenţiată la puncţia lombară se încadrează şi ea în tabloul bolii, practic 100% dintre pacienţii cu afectare parenchimatoasă prezentând modificări inflamatorii ale LCR.

În ceea ce priveşte aspectul imagistic, studiile au arătat că IRM are o sensibilitate şi o specificitate superioare tomografiei computerizate în demonstrarea leziunilor tipice cu caracter inflamator, reversibil, la nivelul parenchimului cerebral. Localizările caracteristice sunt trunchiul cerebral, cu extensie ocazională în diencefal, sau periventricular şi în substanţa albă subcorticală (11). Leziunile nu seamănă cu cele determinate de un accident vascular cerebral ischemic prin obstrucţie arterială, ele fiind corespunzătoare inflamaţiei venelor mici, iar scleroza multiplă intră în discuţie ca diagnostic diferenţial doar în situaţia rară a unor leziuni dispuse doar periventricular sau subcortical. Tehnicile mai noi de rezonanţă magnetică urmăresc pe de o parte detectare modificărilor parenchimatoase la pacienţi diagnosticaţi cu boală Behçet şi aspect IRM convenţional normal şi pe de altă parte ameliorarea diagnosticului diferenţial cu accidentul vascular cerebral ischemic. Spectroscopia RM urmăreşte deteminarea raportului N-acetil aspartat/creatină sau Cholină/creatină, dar rezultatele sunt deocamdată neconcludente, arătând fie scăderi (12), fie creşteri (13) ale valorilor acestor rapoarte la nivelul parenchimului aparent normal. DWI- RM paree să se contureze ca o metodă utilă în diagnosticul diferenţial cu AVC ischemic, arătând o creştere a coeficientului aparent de difuziune al apei atât în leziunile acute cât şi în cele cronice, ambele având un pattern diferit de ischemia arterială (14).

SPECT cerebral cu HMPAO-Tc 99 a pus în evidenţă la pacienţii cu NB un aspect de hipoperfuzie biparietală (15).

Tratamentul acestei afecţiuni inflamatorii se bazează pe corticoterapie administrată în puseu pe cale orală cu prednison la doză de 1 mg/kgc două săptămâni, sau intravenos metilprednisolon 1 g/, 5-7 zile, urmat de scădere progresivă a dozelor, cu menţinere a terapiei orale pentru 2-3 luni. Ca terapie de fond pot fi asociate ciclosporina A sau azathioprina, dar rezultatele comunicate nu sunt încurajatoare privind prevenţia recurenţelor neurologice (16). Comunicări de dată mai recentă evidenţiază efectul favorabil al terapiei cu infliximab la pacienţii cu uveită şi neovascularizaţie retiniană (17). De asemenea au fost luate în discuţie tratamente imunomodulatoare cum ar fi interferonul alfa

pentru manifestările sistemice, dar nu există date suficiente privind efectele asupra afectării neurologice (5).

Evoluţia pacientului nostru a fost favorabilă sub corticoterapie şi ulterior sub Azathioprină. Prognosticul rămâne incert pe termen lung ţinând cont că 50% dintre pacienţii cu NB sunt invalidaţi parţial după 10 ani de evoluţie şi că debutul cu pleiocitoză şi ptroteinorahie crescute, ca şi ataxia la debut sunt consideraţi factori de pronostic nefavorabil (4).

Am considerat utilă prezentarea acestui caz deoarece atrage atenţia asupra unei entităţi nosologice care, datorită incidenţei scăzute la noi în ţară, ne este mai puţin familiară, dar care trebuie inclusă în lista diagnosticelor diferenţiale pentru deficite neurologice determinate de leziuni parenchimatoase sau tromboze ale sinusurilor venoase, la oameni tineri, cu atât mai mult cei la care evenimente clinice asociate ridică problema unei vasculite sistemice.

BIBLIOGRAFIE

1. **International Study Group 1990** – Diagnostic Criteria for Behçet disease. *Lancet* 1990, 5:335(867), 1078-1080.
2. **Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G** – Behçet disease. *N Engl J Med*, 1999, 341, 1284-1291.
3. **Ozkan S, Toklu T, Ilknur T, Abacioglu H, Soyal MC, Gunes AT** – Is there anz association between hepatitis G virus, other hepatitis viruses (HBV, HCV) and Behçet disease? *J Dermatol*, 2005, 32(5), 361-364.
4. **Akmar-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B** – Clinical patterns of neurological involvement in Behçet disease: evaluation of 200 patients. *Brain*, 1999, 122, 2171-2181.
5. **Siva A** – Vasculitis of the nervous system, teching course: Neurological manifestations in systemic diseases. 18-22 June 2000 Jerusalem, 50-52.
6. **Wechsler B, Vidailhet M, Bousser MG et al** – Cerebral venous sinus thrombosis in Behçet disease: long term follow up of 25 cases. *Neurology*, 1992, 42, 614-618.
7. **Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, Kocer N, Yazici H** – Behcet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol*, 2001, 248(2), 95-103.
8. **Kuriwaka R, Kunishige M, Nakahira H, Inoue H, Higashi T, Tokumoto Y, Mitsui T** – Epub 2004 Apr 17. Neuro-Behcet's disease with chorea after remission of intestinal Behcet's disease. *Clin Rheumatol*, 2004, 23(4), 364-367.
9. **Aykutlu E, Baykan B, Serdaroglu P, Gokyigit A, Akman-Demir G** – Epileptic seizures in Behcet disease. *Epilepsia*, 2002, 43(8), 832-835.
10. **Ashjazadeh N, Borhani Haghighi A, Samangooie Sh, Moosavi H** – Neuro-Behcet's disease: a masquerader of multiple sclerosis. A prospective study of neurologic manifestations of Behcet's disease in 96 Iranian patients. *Exp Mol Pathol*, 2003, 74(1), 17-22.
11. **Koçer N, Islak C, Siva A et al** – CNS involvement in Neuro-Behçet syndrome- an mR study. *AJNR*, 1999, 20, 1015-1024.
12. **Park KS, Ko HJ, Yoon CH, Park SH, Cho CS, Kim HY, Choe BY, Kim WU** – Magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy in neuro-Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*, 2004, 22(5), 561-567.
13. **Baysal T, Ozisik HI, Karlidag R, Sarac K, Baysal O, Dusak A, Hazneci E, Ozcan C** – Proton MRS in Behcet's disease with and without neurological findings. *Neuroradiology*, 2003, 45(12), 860-864.
14. **Kunimatsu A, Abe O, Aoki S, Hayashi N, Okubo T, Masumoto T, Mori H, Yoshikawa T,Yamada H, Ohtomo K** – Neuro-Behcet's disease: analysis of apparent diffusion coefficients. *Neuroradiology*, 2003, 45(8), 524-527.
15. **Cengiz N, Sahin M, Onar M** – Correlation of clinical, MRI and Tc-99m HMPAO SPECT findings in neuro-Behcet'sdisease. Acta Neurol Belg, 2004, 104(3), 100-105. Scolding N – Cerebral vasculitis in Scolding N (ed) Immunological and inflammatory disorders of the central nervous system, Butterworth-Heinemann 1999.
16. **Siva A, Fresko I** – Behçet disease. Current treatment options in neurology, 2000, 2(5), 435-448.
17. **Giansanti F, Barbera ML, Virgili G, Pieri B, Emmi L, Menchini U** – Infliximab for the treatment of posterior uveitis with retinal neovascularization in Behcet disease. *Eur J Ophthalmol*, 2004, 14(5), 445-448.